Aus den Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft, Basel
Pharmazeutische Abteilung
Arbeit unter Leitung von Herrn PD. Dr. med. *H. J. Bein*

Beeinflußbarkeit der durch Polypeptide erhöhten Kapillarpermeabilität bei Meerschweinchen und Ratten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von
DIETER BURCKHARDT
von Basel

1962
Druck von Benno Schwabe & Co.
Basel

Aus den Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft, Basel
Pharmazeutische Abteilung
Arbeit unter Leitung von Herrn PD. Dr. med. *H. J. Bein*

Beeinflußbarkeit der durch Polypeptide erhöhten Kapillarpermeabilität bei Meerschweinchen und Ratten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von
DIETER BURCKHARDT
von Basel

1962
Druck von Benno Schwabe & Co.
Basel

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. med. K. Bucher

Tag der Promotion: 30. Januar 1962

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Erschienen in «Helvetica Physiologica et Pharmacologica Acta»
Vol. 20 (1962), Fasc. 2, p. 135–147

Bei zahlreichen pathophysiologischen Reaktionen, z. B. Entzündung, Infektion, Allergie, sind Stoffe verschiedenster Art, die die Kapillarpermeabilität steigern, ursächlich beteiligt. Am eingehendsten sind die Wirkungen von Histamin und Serotonin, sowie ihre antagonistische Beeinflußbarkeit durch Pharmaka untersucht. Neben spezifischen Antagonisten vermögen auch Antiphlogistica wie Salicylsäure (*Kelem* [21]), Aminopyrin (*Mörsdorf* und *Bode* [26]), Cinchophen (*Theobald* und *Domenjoz* [38]), ferner Corticosteroide (*Theobald* und *Domenjoz* [38]) die durch Histamin oder Serotonin erhöhte Kapillarpermeabilität in mehr oder weniger ausgeprägtem Maße zu hemmen.

In diesem Zusammenhang sind Arbeiten, die sich mit der pharmakologischen Differenzierung des Wirkungsmechanismus der sog. Histaminliberatoren befassen, wichtig. Unter den Histamin freisetzenden Substanzen zählt Compound 48/80, ein Kondensationsprodukt aus p-Methoxyphenäthylmethylamin und Formaldehyd, zu den wirksamsten Stoffen (*Feldberg* und *Paton* [9]; *McIntosh* und *Paton* [23]; *Parrat* und *West* [27]; *P. Liacopoulos*, *Halpern* und *A. Liacopoulos* [22]). Compound 48/80 vermag an gewissen Versuchsobjekten und unter bestimmten Bedingungen neben Histamin auch andere Amine, z. B. Serotonin (*Parrat* und *West* [28]; *P. Liacopoulos*, *Halpern* und *A. Liacopoulos* [22]), aus ihren «Bindungen» freizusetzen. So konnten unter anderen *Bhattacharya* und *Lewis* zeigen, daß es an der Ratte zu einer Serotoninfreisetzung führt [4], was die von *Halpern* und *Liacopoulos* festgestellte antagonistische Wirkung von LSD gegenüber der Kapillarpermeabilitätswirkung von Compound 48/80 erklärt.

Die sog. Histaminliberatoren bewirken neben einer Aminfreisetzung auch das Auftreten von «slow contracting substances» (*Paton* [30]; *McIntosh* und *Paton* [23]) und vermögen ferner in vitro an Heparin «gebundene» Polypeptide aus ihrer Bindung zu verdrängen (*Jaques*, *Küttner*, *Bein* und *Meier* [19]). Zu den unter dem Einfluß von sog. Histaminliberatoren oder im Verlaufe einer Antigen-Antikörper-Reaktion frei werdenden Polypeptiden gehören auch Substanzen mit bradykininartiger Wirkung oder Bradykinin selbst,

dessen Erzeugung und physiologische Wirkungen erstmals von *Rocha e Silva* u. Mitarb. [32] 1949 ausführlich beschrieben wurden. Natürliches und synthetisches Bradykinin besitzt unter anderem eine deutlich stärkere kapillarpermeabilitätssteigernde Wirkung als Histamin (*Stein, de Vries* und *Katchalski* [37]; *Spector* [35]; *Jaques* und *Meier* [18]; *Boissonas, Guttmann, Jaquenoud, Konzett* und *Strömer* [6]; *Zuber* und *Jaques* [39]; *Elliott, Horton* und *Lewis* [8]; *Bhoola, Calle* und *Schachter* [5]). Formal ähnliche Effekte bewirken auch andere Stoffe von peptidartiger Struktur, die aus entzündlichem Gewebe (*Spector* [36]) oder aus verschiedenen Organen wie Pankreas (*Frey, Kraut* und *Wehrle* [10]), Lunge, Milz, Nieren (*Moon* und *Tershakovec* [25a]) gewonnen wurden. Wegen der offensichtlich großen Bedeutung, welche peptidartigen Stoffen beim Zustandekommen einer Störung der Kapillarpermeabilität zukommt, lag es nahe, den Einfluß von Wirkstoffen dieser Art auf die Durchlässigkeit von Hautkapillaren zu untersuchen und ihren Wirkungsmechanismus durch Anwendung von Antagonisten mit spezifischer Aktivität zu charakterisieren.

Methoden

a) Versuche an Meerschweinchen

Männliche Albino-Meerschweinchen mit einem Körpergewicht von 350–450 g wurden am Vorabend des Versuches am Rücken kahl geschoren. Am nächsten Morgen wurde eine Gruppe der Tiere mit einer der zu untersuchenden Substanzen vorbehandelt, während eine weitere als Kontrolle diente. Als Indikator diente zur Ermittlung der kapillarpermeabilitätserhöhenden Wirkung Pontamine Sky Blue (Dupont de Nemours), das als 8%ige Lösung in einer Dosis von 1 ml/kg intravenös injiziert wurde. 15 Minuten später erhielten die Tiere an 4 verschiedenen Stellen des Rückens intracutan 0,2 ml einer Lösung, die abgestufte Dosen eines Polypeptides enthielt. 1 Stunde nach der Peptid-Injektion wurden die Tiere getötet; die sorgfältig präparierte Rückenhaut wurde ohne Zug oder Druck auf eine Glasplatte aufgelegt. Die Ausbreitung des Farbstoffes (Fleckengröße) wurde an der Hautunterseite durch Planimetrie ermittelt und jeweils in mm^2 angegeben.

b) Versuche an Ratten

Bei Ratten waren die Versuchsbedingungen im wesentlichen die gleichen wie bei Meerschweinchen, mit dem Unterschied, daß *weibliche* Tiere in einem mittleren Gewicht von 200 g und lediglich eine *4%ige* Lösung von Pontamine Sky Blue verwendet wurden. Sowohl Polypeptid wie Farbstoff wurden ferner in leichtem Ätherrausch injiziert.

Resultate

I. Erhöhung der Kapillarpermeabilität durch intracutan injizierte Polypeptide

A. Meerschweinchen

Von den 3 an dieser Tierart untersuchten Polypeptiden besaß synthetisches Bradykinin, ein Nonapeptid (Präp. 28 859[1]), die stärkste kapillarpermeabili-

[1] Chemische Bezeichnung siehe Anm. 2.

tätssteigernde Wirkung, indem eine lokale Dosis von nur 0,03 γ etwa den gleichen Effekt hervorrief wie 1 γ des nächstwirksamen Präparates (Hexapeptid, Präp. 26 887[2]). Das Oktapeptid (Präp. 28 517[2]) wiederum zeigte rund 10mal schwächere Wirksamkeit als das Hexapeptid. Synthetisches Bradykinin war somit etwa 30mal wirksamer als ein Hexapeptid und rund 100mal wirksamer als ein Oktapeptid (siehe Tab. 1).

Tabelle 1

Ausbreitung des Farbstoffs in mm²
(Mittelwerte aus je 4 Quaddeln, die an 4 Tieren ermittelt wurden)

Präparat	intracutan injizierte Dosis in γ:						
	0,03	0,1	0,3	1	3	10	30
26 887 (Hexapeptid) ..	—	—	21	47	84	159	203
28 517 (Oktapeptid) ...	—	—	—	22	72	125	181
				—	26	46	86
				29	54	96	153
				31	52	103	121
28 859 (Nonapeptid) ..	57	102	125	141	—	—	—

Von den 3 untersuchten Polypeptiden besaßen im übrigen die Präp. 26 887 und 28 517 am isolierten Meerschweinchenileum bis zu einer Konzentration von 30 γ/ml keine bradykininähnliche Wirkung, während anderseits synthetisches Bradykinin (28 859) bereits in einer Konzentration von 0,001–0,003 γ/ml = 1–3 ng/ml, d. h. in etwa 30 000mal niedereren Konzentrationen, eine für Bradykinin typische Kontraktion auslöste. Kapillarpermabilitätswirksame Polypeptide müssen somit nicht notwendigerweise glattmuskulär erregend wirken.

B. Ratte

Die an der Ratte untersuchten Polypeptide 28 517[2], 26 887[2], 28 273[2] und Hypertensin[2] beeinflußten die Kapillarpermeabilität unterschiedlich stark. Von diesen zeigte 28 517 den stärksten und Hypertensin den schwächsten permeabilitätsfördernden Effekt (siehe Abb. 1).

---

[2] 26 887: H-Glu (NH_2)-His-Phe-Arg-Try-Gly-OH-CH_3 COOH.
28 273: H-Arg-Pro-Gly-Pro-Phe-Ser-Phe-Arg-OH.
28 517: H-Arg-Pro-Pro-Ser-Gly-Phe-Phe-Arg-OH-CH_3-COOH.
28 859: H-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg-OH (Triacetat).
Hypertensin: H-Asp-(NH_2)-Arg-Val-Tyr-Val-Hist-Pro-Phe-OH.
(Abkürzungen nach *E. Brand* und *J. T. Edsall:* Amer. Rev. Biochem. **16**,223 [1947].)
Den Herren Prof. *R. Schwyzer* und Drs. *H. Kappeler* und *B. Riniker* sei auch an dieser Stelle für das Überlassen der Präparate bestens gedankt.

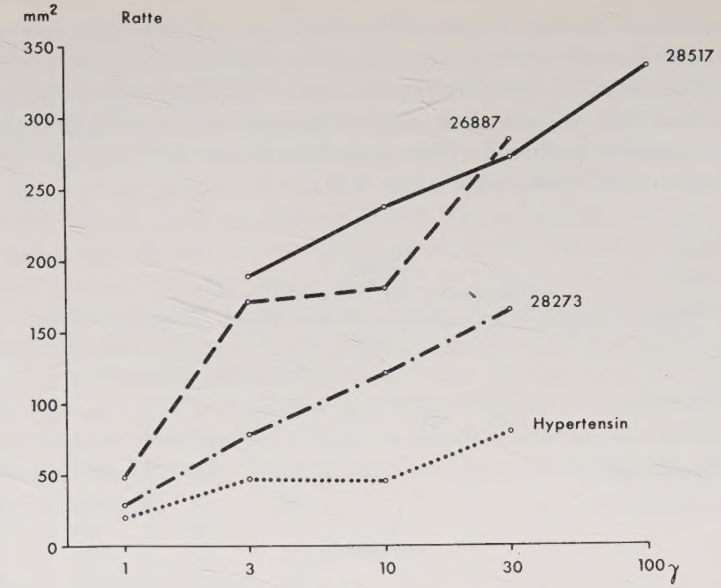

Abb. 1. Ratte. Dosisabhängige Steigerung der Kapillarpermeabilität durch verschiedene Polypeptide. Mittelwerte von je 4 (Hypertensin, Präp. 28 273, 26 887) bzw. 28 (Präp. 28 517) Quaddeln bzw. Versuchstieren. Abszisse: intracutan injizierte Dosis in γ. Ordinate: Farbfleckgröße in mm².

II. Antagonistische Beeinflußbarkeit der durch Polypeptid erzeugten Kapillarpermeabilitätsstörung

Zur Erzeugung einer erhöhten Kapillardurchlässigkeit gelangte am Meerschweinchen durchwegs das glattmuskulär inaktive Hexapeptid 26 887 in lokalen Dosen von 1, 3, 10 und 30 γ zur Anwendung; bei der Ratte wurde das Oktapeptid 28 517 in Dosen von 3, 10, 30 und 100 γ verwandt. Zur Charakterisierung einer antagonistischen Wirkung wurden in der Regel in präliminären Versuchen Dosen ermittelt, die etwa einer ED_{50} entsprachen. Bei Unwirksamkeit wurden die Dosen so weit gesteigert, als es die Toxizität bzw. die physikalisch-chemischen Eigenschaften der zu untersuchenden Substanzen zuließen.

A. Meerschweinchen

Am Meerschweinchen (siehe Tab. 2) ließ sich die durch Polypeptide erzeugte Störung der Kapillarpermeabilität besonders gut durch Antihistaminica beeinflussen. So bewirkte Tripelennamin (Pyribenzamin) in einer Dosis von 5 mg/kg s.c., 30 Min. vor der Verabreichung von 26 887 appliziert, eine deutliche Hemmung der gesteigerten Kapillardurchlässigkeit. In einer Dosis von 1 mg/kg s.c. wirkte Pyribenzamin nicht mehr signifikant. Besser wirkte

das Antihistaminicum Su-6518, 1-[1′-Pyridyl-(α)-äthyl-(1′)]-2-dimethylamino-äthyl-inden in Form des Maleates, (Foristal, Fenistil), das bereits in einer Dosierung von 0,1 mg/kg s.c. die durch das Hexapeptid gesteigerte Kapillarpermeabilität hemmte.

Tabelle 2

Meerschweinchen	Hemmung in %	p
a) *Antihistaminica*		
Su-6518, 1-[1′-Pyridyl-(α)-äthyl-(1′)]-2-dimethylamino-äthyl-inden in Form des Maleates (Foristal, Fenistil)		
1 mg/kg s.c. 60′ vor 26 887	66	0,005
0,3 mg/kg s.c. 60′ vor 26 887	68	0,02
0,1 mg/kg s.c. 60′ vor 26 887	64	0,01
0,03 mg/kg s.c. 60′ vor 26 887	33	0,05
Tripelennamin (Pyribenzamin)		
5 mg/kg s.c. 30′ vor 26 887	80	0,01
1 mg/kg s.c. 30′ vor 26 887	48	0,05
b) *Serotoninantagonisten*		
LSD 25 (Delysid)		
3 mg/kg i.p. 60′ vor 26 887	67	0,01
c) *Varia*		
Maisöl		
2 ml/Tier p.o. 30′ vor 26 887	75	0,01
0,5 ml/Tier p.o. 30′ vor 26 887	32	0,3

Die durch 3 mg/kg des Serotoninantagonisten LSD 25 erzielte Hemmwirkung entsprach etwa derjenigen einer 10–30mal geringeren Dosis von Foristal.

Maisöl vermochte eine Erhöhung der Gefäßdurchlässigkeit zu verhindern, wenn es den Meerschweinchen in einer Dosis von 2 ml 30 Min. vor 26 887 verfüttert wurde. In einer Menge von 0,5 ml wirkte Maisöl jedoch nicht mehr signifikant.

Nicht signifikant wirksam waren Corticosteroide, auch wenn sie in hohen Dosen verabreicht wurden. Von diesen gelangten folgende Präparate zur Prüfung:

1. Prednisolon-Natrium-tetrahydrophthalat (Ultracorten H) in einer Dosis von 30 mg/kg i.p. 2 Std. vor 26 887, ferner 30 mg/kg i.p. 15 und 2 Std. vor 26 887.
2. 17-Oxycorticosteron-acetat (Hydrocortison CIBA) in einer Dosis von 15 mg/kg i.v. 60′ vor 26 887.
3. d-Aldosteron (Aldocorten) in einer Dosis von 1 mg/kg i.v. 30′ vor 26 887.

Tabelle 3

Ratte	Hemmung in %	p
a) *Varia*		
Trihydroxyäthylrutin (Veinotonine P_4)		
100 mg/kg i.p. 60′ vor 28 517	7	0,4
300 mg/kg i.v. 60′ vor 28 517	46	0,001
300 mg/kg i.v. 30′ vor 28 517	42	0,01
Calcium-gluconat 20%ig (Calcium Sandoz)		
500 mg/kg i.v. 30′ vor 28 517	30	0,001
Maisöl		
2 ml/Tier p.o. 30′ vor 28 517	11	0,1
b) *Antipyretica/Antiphlogistica*		
3,5-Dioxo-1,2-diphenyl-4-n-butylpyrazolidin (Butazolidin) (Ampullen enthaltend 200 mg Butazolidin/ml + 10 mg Xylocain/ml)		
100 mg/kg i.m. 60′ vor 28 517	22	0,01
300 mg/kg i.m. 60′ vor 28 517	42	0,001
c) *Corticosteroide*		
Prednisolon-Natrium-tetrahydrophthalat (Ultracorten H)		
30 mg/kg i.p. 60′ vor 28 517	33	0,001
30 mg/kg i.p. 6 und 1 Std. vor 28 517	30	0,001
17α-Isobutyl-androstan-3β,17β-diol-3-o-sulfobenzoat-Natrium (CIBA 26 326-Ba)		
30 mg/kg i.p. 15′ und 1 Std. vor 28 517	38	0,001
30 mg/kg i.v. 60′ vor 28 517	29	0,001
d) *Antihistaminica*		
Tripelennamin (Pyribenzamin)		
5 mg/kg s.c. 30′ vor 28 517	54	0,01
Su-6518, 1-[1′-Pyridil-(α)-äthyl-(1′)]-2-dimethylamino-äthyl-inden in Form des Maleates (Foristal, Fenistil)		
1 mg/kg s.c. 60′ vor 28 517	49	0,01
e) *Serotonin-Antagonisten*		
10-(β-Di-methylaminoäthyl)-8-methyl-11-oxo-dibenzo-(b, f)-thia-(1)-aza-(4)-cycloheptadien-(2,6)-hydrochlorid (CIBA 18 271-Ba) Serotoninantagonist mit deutlicher Antihistaminkomponente (Literatur siehe *Jaques*, *Rossi*, *Urech*, *Bein* und *Hoffmann* [20])		
5 mg/kg s.c. 30′ vor 28 517	60	0,001
Methysergid (Deseril)		
3 mg/kg i.p. 60′ vor 28 517	54	0,001
LSD 25 (Delysid)		
3 mg/kg i.p. 30′ vor 28 517	62	0,001

Auch die Antipyretica Aminopyrin und Phenyldimethyl-pyrazolonmethyl-aminomethansulphonsaures Natrium (Novalgin) zeigten keine signifikante Hemmung. Aminopyrin wurde in einer Dosis von 70 mg/kg i.p. resp. i.m. 60′ vor 26 887 appliziert, während Novalgin in einer Dosis von 200 mg resp. 300 mg/kg i.p. 60′ vor 26 887 verabreicht wurde. Auch 30 mg/kg eines Trypsininhibitors aus Sojabohnen (Soy Bean Trypsin Inhibitor, Worthington Biochemical Corp.), 30′ vor 26 887 i.p. injiziert, waren ohne signifikante Wirkung. Wegen der in der betreffenden Gruppe größeren Schwankungsbreite erwies sich die Wirkung des Novalgin als nicht genügend signifikant.

Unter den Steroiden bewirkte einzig Prednisolon in einer Dosis von 30 mg/kg, 2 Std. vor dem Hexapeptid verabreicht, eine Hemmung der Kapillarpermeabilitätsstörung. Durch zweimalige Vorbehandlung mit Prednisolon wurde statt einer Verbesserung des Hemmeffektes jedoch eine Abnahme beobachtet.

B. Ratte

Im Gegensatz zu den Ergebnissen am Meerschweinchen waren an der Ratte (siehe Tab. 3) Serotoninantagonisten bei gleicher Dosierung wie am Meerschweinchen stärkere Hemmer der Kapillarpermeabilitätssteigerung als die beiden untersuchten Antihistaminica. So bewirkten 3 mg/kg Methysergid, LSD 25 und 5 mg/kg von Präp. 18 271 eine stärkere Hemmung als 1 mg/kg Foristal und 5 mg/kg Pyribenzamin (Abb. 2).

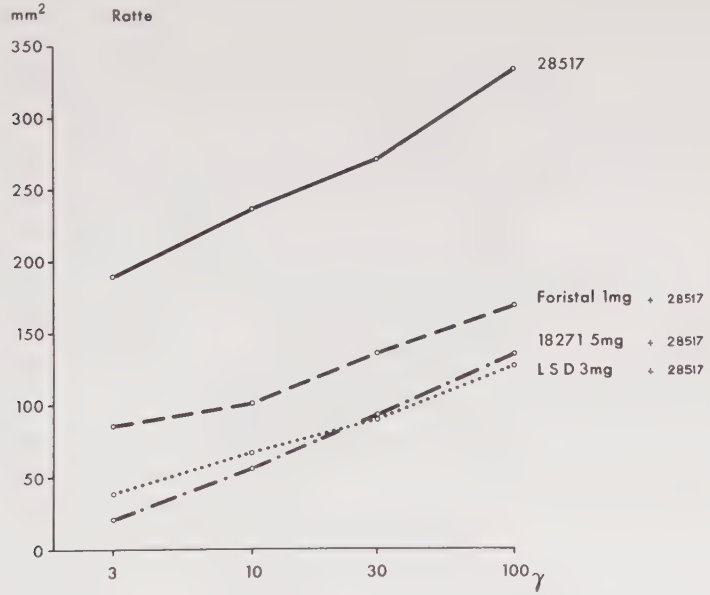

Abb. 2. Ratte. Die durch das Polypeptid 28 517 erhöhte Kapillarpermeabilität wird durch Foristal (1 mg/kg s.c.), 18 271 (5 mg/kg s.c.) und LSD 25 (3 mg/kg i.p.) gehemmt. Abszisse: intracutan injizierte Dosis von 28 517 in γ. Ordinate: Farbfleckgröße in mm².

Corticosteroide waren an der Ratte deutlich wirksamer als am Meerschweinchen, wenn sie auch den Serotoninantagonisten und Antihistaminica unterlegen waren. Sowohl Prednisolon wie Präp. 26 326 hemmten mit einer Dosis von 30 mg/kg, 1 Std. vor dem Oktapeptid verabreicht, die Steigerung der Kapillarpermeabilität; durch zweimalige Vorbehandlung der Tiere wurde jedoch keine Verbesserung der Wirkung erzielt. Von den weiteren untersuchten Substanzen bewirkten Butazolidin (ab 100 mg/kg) sowie Rutin (300 mg/kg) und Calciumgluconat (500 mg/kg) eine signifikante Hemmung des Polypeptideffektes (Abb. 3). 100 mg/kg Rutin, 60′ vor 28 517 i.p. injiziert,

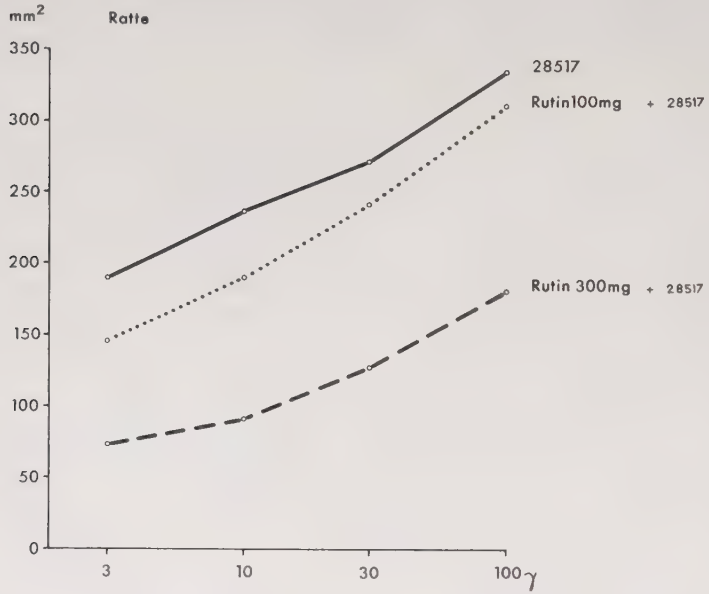

Abb. 3. Ratte. Hemmung der durch das Polypeptid 28 517 erhöhten Kapillarpermeabilität mit Trihydroxyäthylrutin (100 mg/kg i.p. bzw. 300 mg/kg i.v.). Abszisse: intracutan injizierte Dosis von 28 517 in γ. Ordinate: Farbfleckgröße in mm².

wirkten nicht mehr deutlich. Erhöhung der Butazolidindosis auf 300 mg/kg führte zu einer Verdoppelung des antagonistischen Effektes. Im Gegensatz zum Befund am Meerschweinchen erwies sich Maisölfütterung an der Ratte als wirkungslos.

Diskussion

Antihistaminica und Serotoninantagonisten vermögen die durch synthetische Polypeptide erhöhte Kapillarpermeabilität sowohl bei Meerschweinchen als auch bei Ratten antagonistisch zu beeinflussen. Da weder spezifische Antihistaminica noch Serotoninantagonisten die typischen Effekte

von Polypeptiden an glattmuskulären Organen wie Darm oder Gefäßen zu beeinflussen vermögen, erscheint die Annahme gerechtfertigt, daß die verwendeten Polypeptide bei intracutaner Injektion in der Haut vorhandene Amine wie Histamin und Serotonin freisetzen, welche dann ihrerseits eine Steigerung der Kapillardurchlässigkeit bewirken. Zu dieser Annahme berechtigt u.a. auch der Befund, daß eine Verbindung mit starker Antihistamin- und Antiserotoninwirkung, wie Präp. 18 271, den Polypeptideffekt an Hautkapillaren sehr deutlich hemmt.

Folgende Stoffe zeigten signifikante antagonistische Wirkung auf die durch 26 887 am Meerschweinchen gesteigerte Kapillarpermeabilität:

1. Pyribenzamin 5 mg/kg s.c. 30 Min. vor der i.c. Verabreichung von 26 887.
2. Foristal 0,1 mg/kg s.c. 60 Min. vor 26 887.
3. LSD 25 3 mg/kg i.p. 60 Min. vor 26 887.
4. Maisöl 2 ml/Tier p.o. 30 Min. vor 26 887.

Folgende Stoffe zeigten signifikante antagonistische Wirkung auf die durch 28 517 an der Ratte gesteigerte Kapillarpermeabilität:

1. Pyribenzamin 5 mg/kg s.c. 30 Min. vor der i.c. Verabreichung von 28 517.
2. Foristal 1 mg/kg s.c. 60 Min. vor 28 517.
3. LSD 25 3 mg/kg i.p. 30 Min. vor 28 517.
4. Ultracorten-H 30 mg/kg i.p. 6 Std. und 1 Std. vor 28 517.
5. Präp. 18 271 5 mg/kg s.c. 30 Min. vor 28 517.
6. Deseril 3 mg/kg i.p. 60 Min. vor 28 517.
7. Trihydroxyäthylrutin 300 mg/kg i.v. 60 Min. vor 28 517.
8. Trihydroxyäthylrutin 300 mg/kg i.v. 30 Min. vor 28 517.
9. Präp. 26 326 30 mg/kg i.v. 60 Min. vor 28 517.
10. Präp. 26 326 30 mg/kg i.p. 15 Min. und 1 Std. vor 28 517.
11. Calcium-gluconat 500 mg/kg i.v. 30 Min. vor 28 517.
12. Butazolidin 100 mg/kg i.m. 60 Min. vor 28 517.
13. Butazolidin 300 mg/kg i.m. 60 Min. vor 28 517.

Die als Antiphlogistica klinisch verwendeten Pyrazole, wie Aminopyrin und Butazolidin, entfalteten anderseits ihre Hemmung erst in Dosen, die bei Annahme gleicher Verteilung im Organismus deutlich höher liegen als diejenigen, welche z. B. die Histamineffekte an den Gefäßen des isoliert durchströmten Kaninchenohrs zu hemmen vermögen (*Jaques* und *Domenjoz* [17]). Es ist allerdings nicht ausgeschlossen, daß auch speciesabhängige Reaktionen für die unterschiedliche Wirksamkeit von solchen Pyrazolen (an Ratten, Meerschweinchen bzw. Kaninchen) verantwortlich sind. *Collier* und *Shorley* [7] fanden ebenfalls eine Hemmung des Bradykinineffektes mit Phenylbutazon sowie mit Aminopyrin.

Da Antihistaminica bei den Meerschweinchen stärker hemmten als Serotoninantagonisten, ist anzunehmen, daß bei dieser Tierart während der

durch Polypeptide erzeugten «Entzündungsphase» Histamin eine wesentliche Rolle spielte. Dieser Unterschied ist bei der Ratte nicht mehr so ausgesprochen. Bei der Steigerung der Permeabilität dürfte somit dem Serotonin bei dieser Tierart eine größere Bedeutung zukommen als bei den Meerschweinchen. Zu ähnlichen Überlegungen gelangten *P. Liacopoulos, Halpern* und *A. Liacopoulos* [12, 22] an Hand ihrer Versuche über die Beeinflußbarkeit der durch Dextran, Histamin, Histaminliberatoren und Serotonin erhöhten Kapillarpermeabilität an Ratten und Meerschweinchen.

Im übrigen fällt allerdings auf, daß sowohl Antihistaminica wie Serotoninantagonisten im Vergleich zu ihrer Wirksamkeit gegenüber zugeführtem Histamin oder Serotonin verhältnismäßig hoch dosiert werden müssen, um eine Reduktion der durch Peptide erhöhten Kapillarpermeabilität zu erzielen. Es könnten ähnliche Verhältnisse vorliegen wie beim anaphylaktischen Schock, der deutlich schwerer hemmbar ist als der durch exogenes Histamin bedingte Histaminschock. Allerdings ist auch bekannt, daß bei der akuten anaphylaktischen Reaktion bradykininähnliche Stoffe freiwerden (*Beraldo* [3]), die ihrerseits wiederum Amine freisetzen. Es erscheint nicht ausgeschlossen, daß aus diesem Grunde für einen antianaphylaktischen Effekt relativ hohe Antihistamindosen erforderlich sind.

In diesem Zusammenhang ist auch die Hemmwirkung von Prednisolon gegenüber der durch das Oktapeptid 28 517 an der Ratte hervorgerufenen Permeabilitätsstörung erwähnenswert, da die durch Anaphylatoxin, einen möglicherweise bei der Anaphylaxie auftretenden, peptidähnlichen Wirkstoff, erzeugte Kapillarpermeabilitätssteigerung mit diesem Corticosteroid unter sonst gleichen Versuchsbedingungen am Meerschweinchen nicht beeinflußt werden konnte (*Jaques* [16]).

Der Befund, daß verfüttertes Maisöl am Meerschweinchen im Gegensatz zur Ratte eine durch Polypeptide erhöhte Kapillarpermeabilität zu hemmen vermag, bleibt vorläufig bezüglich seines Wirkungsmechanismus noch ungeklärt, ist jedoch insofern von Interesse, als in ihm die gleichen speciesabhängigen Unterschiede zum Ausdruck zu kommen scheinen, wie sie bereits früher für die antianaphylaktische Wirksamkeit dieses Öls beschrieben wurden (*Jaques* [14, 15]).

Rutin gehört zur Gruppe der sogenannten Bioflavonoide, von der antianaphylaktische (*Raimon, Later* und *Nechels* [31]) und antiinflammatorische Effekte (*Salgado* und *Green* [33]; *Menkin* [25]) bekannt sind. Zusammen mit dem Befund, daß Rutin an der Ratte auch den permeabilitätssteigernden Effekt von Polypeptiden hemmt, kann dies als weiterer Hinweis dafür aufgefaßt werden, daß glattmuskulär erregende und permeabilitätsfördernde Polypeptide neben Aminen sowohl bei der anaphylaktischen Reaktion wie im Entzündungsprozeß eine Rolle spielen.

Zusammenfassung

Polypeptide mit bradykininähnlicher Struktur steigern unabhängig von einer glattmuskulär-erregenden Aktivität die Kapillardurchlässigkeit der Haut nach intracutaner Verabreichung. Dieser Effekt kommt zum Teil indirekt, d. h. über Freisetzen lokal vorhandener biogener Amine zustande. Unter den Substanzen, welche die durch Polypeptide hervorgerufene Störung der Kapillarpermeabilität hemmen, befinden sich einerseits Substanzen mit spezifischer Antihistamin- oder Antiserotoninwirkung und anderseits antiinflammatorische Steroide sowie verschiedene Antiphlogistica.

Summary

When administered intracutaneously, polypeptides bearing a structural resemblance to bradykinin enhance capillary permeability in the skin independently of their stimulant effect on smooth muscle. This enhanced capillary permeability is produced partly by indirect means, i.e. by the release of local endogenous amines. Among the substances capable of counteracting the alteration in capillary permeability caused by polypeptides are, firstly, substances displaying specific antihistaminic or antiserotonin activity and, secondly, anti-inflammatory steroids and various antiphlogistic agents.

Für die Förderung und Unterstützung bei der Ausführung der vorliegenden Arbeit möchte ich Herrn PD. Dr. *H. J. Bein* und den Herren Dr. *R. Jaques* und Dr. *H. Ueberwasser* meinen besten Dank aussprechen.

1. *Alberty J.* und *Takkunen R.:* Einfluß von Histaminantagonisten auf die permeabilitätssteigernde Wirkung von Histamin und Substanz 48/80 in der Meerschweinchenhaut. Arch. int. Pharmacodyn. **108,** 366–377 (1956).
2. *Benditt E. P.* and *Rowley D. A.:* Antagonism of 5-hydroxytryptamine by chlorpromazine. Science **123,** 24 (1956).
3. *Beraldo W. T.:* Formation of bradykinin in anaphylactic and peptone shock. Amer J. Physiol. **163,** 283–289 (1950).
4. *Bhattacharya B. K.* and *Lewis G. P.:* The release of 5-hydroxytryptamine by histamine liberators. Brit. J. Pharmacol. **11,** 202–208 (1956).
5. *Bhoola K. D., Calle J. D.* and *Schachter M.:* The effect of bradykinin, serum kallikrein and other endogenous substances on capillary permeability in the guinea-pig. J. Physiol. (Lond.) **152,** 75–86 (1960).
6. *Boissonas R. A., Guttmann St., Jaquenoud P. A., Konzett H.* and *Strömer E.:* Synthesis and biological activity of peptides related to bradykinin. Experientia (Basel) **16,** 326 (1960).
7. *Collier H. O. J.* and *Shorley P. G.:* Analgesic antipyretic drugs as antagonists of bradykinin. Brit. J. Pharmacol. **15,** 601–610 (1960).
8. *Elliott D. F., Horton E. W.* and *Lewis G. P.:* Actions of pure bradykinin. J. Physiol. (Lond.) **153,** 473–480 (1960).
9. *Feldberg W.* and *Paton W. D. M.:* Release of histamine from skin and muscle in the cat by opium alkaloids and other histamin-liberators. J. Physiol. (Lond.) **114,** 490–509 (1951).

10. *Frey E.K., Kraut H.* und *Wehrle E.:* Kallikrein (Padutin). Enke Verlag, Stuttgart 1950.
11. *Gaddum J.H.* and *Guth P.S.:* A comparison of the kallikrein-kinin system in sheep and dogs. Brit. J. Pharmacol. **15,** 181–184 (1960).
12. *Halpern B.* et *Liacopoulos P.:* Recherches sur les substances exogènes et endogènes agissant sur la perméabilité capillaire et leurs antagonistes. Arch. int. Pharmacodyn. **119,** 56–101 (1959).
13. *Holdstock D.J., Mathias A.P.* and *Schachter M.:* A comparative study of kinin, kallidin and bradykinin. Brit. J. Pharmacol. **12,** 149–158 (1957).
14. *Jaques R.:* Acute effects of oral lipids on systemic and local cutaneous anaphylaxis. Immunopathologie, Symposium 1958, hrsg. Grabar P./Miescher P. Verlag Benno Schwabe, Basel. S. 237–243.
15. *Jaques R.:* Inhibition of anaphylactic shock by oral lipids. Experientia (Basel) **14,** 298–299 (1958).
16. *Jaques R.:* The anaphylatoxin-forming capacity of rat serum as influenced by *Proteus* polysaccharides. Further pharmacodynamic differentiation of anti-allergic polysaccharides and steroids. Transact. Colleg. int. Allerg., 4th Symp., Rome 1959. Int. Arch. Allergy **18,** 75–84 (1961).
17. *Jaques R.* und *Domenjoz R.:* Histamin-antagonistische Wirkung bei Pyrazolen und Antihistaminen. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **212,** 124–125 (1950).
18. *Jaques R.* and *Meier R.:* Pharmacological characteristics of bradykinin B. Experientia (Basel) **16,** 371–372 (1960).
19. *Jaques R., Küttner K., Bein H.J.* und *Meier R.:* Bindung eines synthetischen Polypeptides (Hypertensin) an Heparin und Freisetzung des Peptides durch Compound 48/80 in vitro. Experientia (Basel) **16,** 147 (1960).
20. *Jaques R., Rossi A., Urech E., Bein H.J.* und *Hoffmann K.:* Über Dibenzo-thiazepin-Derivate und ihre pharmakologische Wirkung. Helv. chim. Acta **42,** 1265–1278 (1959).
21. *Kelem E.:* The inhibition by sodium salicylate of oedema of the hind-paw of the rat induced by 5-hydroxytryptamine. Brit. J. Pharmacol. **12,** 28–29 (1957).
22. *Liacopoulos P., Halpern B.N.* et *Liacopoulos A.:* Modalité de l'inhibition des effets de l'histamine, des substances histamino-libératrices et de la 5-HT sur la perméabilité capillaire par leurs antagonistes. C.R. Soc. Biol. (Paris) **151,** 1661–1666 (1957).
23. *McIntosh C.F.* and *Paton W.D.M.:* Liberation of histamine. J. Physiol. (Lond.) **109,** 190–219 (1949).
24. *Meier R.:* Biochemische Kausalzusammenhänge des Entzündungsvorganges. Med. Grundlagenforschung **2,** 386–464 (1959). K. Fr. Bauer. Verlag Thieme, Stuttgart.
25. *Menkin V.:* Antiinflammatory activity of some water-soluble bioflavonoids. Amer. J. Physiol. **196,** 1205–1210 (1959).
25a. *Moon V.H.* and *Tershakovec M.A.:* Effect of cortisone upon local capillary permeability. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **85,** 600–603 (1954).
26. *Mörsdorf K.* und *Bode H.H.:* Zur Beeinflussung der permeabilitätssteigernden Wirkung des Serotonins durch verschiedenartige Pharmaka. Arch. int. Pharmacodyn. **118,** 292–297 (1959).
27. *Parrat J.R.* and *West G.B.:* Tissue histamine and 5-hydroxytryptamine. J. Physiol. (Lond.) **132,** 40P–41P (1956).
28. *Parrat J.R.* and *West G.B.:* Inhibition by various substances of oedema formation in the hind-paw of the rat induced by 5-hydroxytryptamine, histamine, dextran, egg-white and compound 48/80. Brit. J. Pharmacol. **13,** 65–70 (1958).
29. *Parrot J.L.:* Les modifications apportées par un antagoniste de l'histamine à la réaction vasculaire de la peau. C.R. Soc. Biol. (Paris) **136,** 715–716 (1942).

30. *Paton W.D.M.:* Compound 48/80: A potent histamine liberator. Brit. J. Pharmacol. **6,** 499–508 (1951).
31. *Raimon R.J., Later E.R.* and *Nechels H.:* Effect of rutin on anaphylactic and histamine shock. Science **106,** 368 (1947).
32. *Rocha e Silva M., Beraldo W. T.* and *Rosenfeld G.:* Bradykinin, hypotensive and smooth muscle stimulating factor released from plasma globulin by snake venoms and by trypsin. Amer. J. Physiol. **156,** 261–273 (1949).
33. *Salgado E.* and *Green D.M.:* Action of bioflavonoids on inflammation. J. appl. Physiol. **8,** 647–650 (1956).
34. *Schachter M.* and *Thain E.M.:* Chemical and pharmacological properties of the potent, slow contracting substance (kinin) in wasp venom. Brit. J. Pharmacol. **9,** 352–359 (1954).
35. *Spector W.G.:* Substances which affect capillary permeability. Pharmacol. Rev. **10,** 475–505 (1958).
36. *Spector W.G.:* Experimental suppression of the acute inflammatory changes of thermal injury. J. Path. Bact. **78,** 121–132 (1959).
37. *Stein O., de Vries A.* and *Katchalski E.:* The effect of polyamino acids on the blood vessels of the rat. Arch. int. Pharmacodyn. **107,** 243–253 (1956).
38. *Theobald W.* und *Domenjoz R.:* Das Serotonin-Oedem der Ratte und seine Beeinflussung durch Antiphlogistika. Arzneimittel-Forsch. **8,** 18–19 (1958).
39. *Zuber H.* und *Jaques R.:* Isolierung von Bradykinin aus Rinderplasma nach Einwirkung von Schlangengift. Helv. chim. Acta **43,** 1128–1130 (1960).